

REC'D **2 0 AUG 2004**WIPO PCT

REPUBLICA FEDERATIVA DO BRASIL Ministério do Desenvolvimento, da Indústria e Comércio Exterior. Instituto Nacional da Propriedade Industrial Diretoria de Patentes

CÓPIA OFICIAL

PARA EFEITO DE REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE

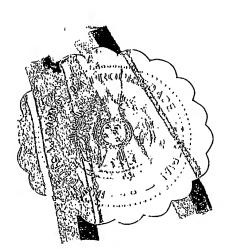
PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

O documento anexo é a cópia fiel de um Pedido de Patente de invenção Regularmente depositado no Instituto Nacional da Propriedade Industrial, sob Número PI 0302424-5 de 23/07/2003.

Rio de Janeiro, 23 de Julho de 2004.

GLORIA REGINA COSTA Chefe do NUCAD Mat. 00449119.



23 肌 1127 層 007374

Protocolo

Número (21)

) continua em folha anexa

Pedido	PÓSITO o de Patente ou de icado de Adição	Pl030242 Espaço reservado para eliqu		lepósito de depósito)	/	<i>'</i>	
Ao In	stituto Nacional da Pro	priedade Industria	l:				
O requ	uerente solicita a concess	ão de uma patente n	a natureza e	nas condiçõ	es abaixo	indicadas:	:
1. 1.1	Depositante (71): Nome: CRISTÁLIA	PRODUTOS QUÍN	(ICOS FAI	RMACÊUT	: ICOS LI	TDA	
1.2 1.4	Qualificação: INDÚS Endereço completo: A	TRIA FARMACÊI v. Paoletti, 363 – T	UTICA 1. FAPIRA – S	3 CGC/CPI São Paulo/S	F: 44.734 S.P. – CE	.671/0004- P:1397 0-0	-02)00
1.5	Telefone: (19)863	-9500	FAX:	(19)863 () contin	-9580 ua em folh	a anexa	
Escrev	va , obrigatoriamente e por ex		ada: .				
3.	Título da Invenção, o "COMPOSIÇÃO FA ADEQUADA À A RETROVIRAL. FARMACÊUTICA RETROVIRAL"	ARMACÊUTICA (DIMINISTRAÇÃO PROCESSO DE CONCENTRADA	COM BIO ORAL DI PREPA CONTENI	DISPONIBII E INIBIDO RAÇÃO DO INIBID	LIDADE RES DA DE C OR DA	AMPLIA PROTEA COMPOSIQ PROTEA	ASE ÇÃO ASE
4.	Pedido de Divisão do	nedido nº	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	() continua	em folha an	iexa_
5.	Prioridade Interna - Nº de depósito	O depositante reivi	ndica a segu		le:		
6.	Prioridade - o depos	itante reivindica a(s)	seguinte(s)	prioridade(s) :		
País	s ou organização de origem	Número do depósito		Data do depó	sito		
					·	0	

7.	Inventor (72):) Assinale aqui se o(s) mesmo(s) (art. 6° § 4° da LPI e item 1.1 do A) requ	er(em) a não o nativo nº 127/97)	livulgação de seu(s) nome(s)
7.1	Nome: DR. OGARI DE CASTRO			
7.2	Qualificação: Médico Industrial			
7.3	Endereço: Rua D. Pedro I, n. 109, I	B. Nov	/a Itapira – Itap	pira – São Paulo
7.4	CEP:13.970-000	7.5	Telefone ()	(X) continua em folha anexa
8.	Declaração na forma do item 3.2 o	lo Ato	Normativo nº 1	127/97:
				·
				() em anexo
9. (art.	Declaração de divulgação anterio t. 12 da LPI e item 2 do Ato Normativo	r não nº 127/	prejudicial (Per ¹⁹⁷):	ríodo de graça):
				() em anexo
10.	. Procurador (74):			
10.1				. P. 0340
10.2	C.G.C.: 86.91: .2 Endereço: RUA HERMENGARI	5.246/ OA, 60	SALA 403 – M	IÉIER - Rio de Janeiro - RJ
10.3	.3 CEP: 20.710-010	10.4	4 Telefone (21)899-2920 e 899-2002

Documentos anexados (assinale e indique também o número de folhas): (Deverá ser indicado o nº total de somente uma das vias de cada documento)

11.1 Guia de recolhimento	01 fls.	11.5 Relatório descritivo	28 fls.	
11.2 Procuração	01 fls.	11.6 Reivindicações	08 fls.	
11.3 Documentos de prioridade	Fls.	11.7 Desenhos	01 fls.	
11.4 Doc. de contrató de Trabalho	Fls.	11.8 Resumo	01 fls.	
11.9 Outros (especificar): Inventor	11.9 Outros (especificar): Inventor (72) – folha anexa			
11.10 Total de folhas anexadas:	11.10 Total de folhas anexadas:			

Declaro, sob penas da Lei, que todas as informações acima prestadas são completas 12. e verdadeiras

Rio, 23 de julho de 2003. Local e Data

CEP: 20.710-010

10.3

Assinatura e Carimbo

LLC - INFO CONNECTION LTDA

Agente de Propriedade Industrial - 00340



INVENTORES (72) - Continuação dos Inventores:

⇒ ELISA MANNOCHIO DE SOUZA RUSSO

Bacharel em Química – CRQ 4ª. Região – 04134047

RG: 12692655-4 - CPF: 087.190.058-06

Endereço: Rua dos Ipês, 118 – Jardim Santa Marta – ITAPIRA – São

Paulo - CEP:13.970-000

⇒ VALTER FREIRE TORRES RUSSO

Bacharel em Química - CRQ 4ª Região - 0413207

RG: 13600927 - CPF: 088.622.348-21

Endereço: Rua dos Ipês, 118 – Jardim Santa Marta – ITAPIRA –

São Paulo.

CEP: 13970-000

BIODISPONIBILIDADE **AMPLIADA** COM FARMACÊUTICA COMPOSIÇÃO INIBIDORES DA PROTEASE ADEQUADA A ADMINISTRAÇÃO ORAL DE COMPOSIÇÃO PREPARAÇÃO DE **PROCESSO** DE RETROVIRAL. PROTEASE FARMACÊUTICA CONTENDO INIBIDOR DA CONCENTRADA RETROVIRAL

5

10

15

20

25

30

A presente invenção descreve uma composição farmacêutica com biodisponibilidade ampliada, adequada a confecção de microcápsulas para a administração terapêutica de um inibidor de protease. É descrito também um processo de preparação de composição farmacêutica com biodisponibilidade ampliada, adequado ao preparo de composições farmacêuticas concentradas de inibidores da protease retroviral.

A administração de drogas através do uso de cápsulas de gelatina mole é uma prática que tem se tornado cada vez mais popular nos últimos anos.

Tipicamente as cápsulas de gelatina mole consistem de um líquido contendo o ingrediente farmacêutico ativo envolto por uma película elástica de gelatina. Devido ao seu caráter elástico que proporciona uma ingestão mais suave, sua aceitação pelos pacientes é superior aos comprimidos convencionais ou às cápsulas de gelatina dura.

Outra importante propriedade deste tipo de formulação é possibilitar a administração do medicamento no qual o princípio ativo se encontra completamente dissolvido em uma solução. Uma vez ingerida, a cápsula se rompe no trato gastrintestinal liberando de forma homogênea seu conteúdo que, em se tratando de um líquido, não necessita ser inicialmente dissolvido pelo organismo de forma a ser absorvido por este.

É sabido que os vários ingredientes ativos apresentam características de absorção bastante diferenciadas no



ambiente biológico, sendo estas muitas vezes dependentes do aspecto cristalino no qual se encontram.

5

20

25

30

O polimorfismo é uma característica físico-química de grande importância nos estudos de bioabsorção, uma vez que ingrediente aspectos cristalinos de um diferentes farmacêutico ativo (princípio ativo) normalmente levam a solubilidade e, por de características diferentes conseguinte, diferentes taxas de absorção pelo organismo. Estas diferenças de absorção normalmente se manifestam no . níveis plasmáticos diferentes provocando conferindo um padrão errático na manutenção de uma taxa mínima circulante necessária da droga no organismo. Como consequência deste padrão errático, os indivíduos tratados ficam sujeitos a subdosagens ou superdosagens destas drogas.

Tanto a subdosagem quanto a superdosagem são aspectos 15 . negativos, pois podem devem levar е terapêuticos complicação do quadro clínico do paciente. No caso de uma subdosagem, o paciente não recebe efetivamente a dose mínima necessária da droga para a estabilização ou cura de sua enfermidade, enquanto que na superdosagem o paciente absorve uma quantidade da droga muito maior que a necessária, o que pode desencadear quadros graves de intoxicação.

Há também o caso de drogas que apresentam um excelente efeito "in vitro", mas que devido à baixa solubilidade não "in vivo" sendo satisfatoriamente absorvidas são consideradas terapeuticamente ineficazes.

de gelatina mole possibilitam As cápsulas administração de inúmeros ingredientes fármacêuticos ativos com as propriedades acima descritas na forma de um préconcentrado microemulsionado, ou mesmo na forma de uma apresentações que facilitam a absorção destes solução, ingredientes ativos no ambiente biológico. Fatores como baixa solubilidade e diferentes aspectos cristalinos podem



ser facilmente controlados, através do emprego de cápsulas de gelatina mole, possibilitando à droga uma atuação mais adequada, confiável e previsível.

5

15

20

25

30

ativo ser ingrediente Adicionalmente, devido ao administrado num meio líquido, os excipientes nele presentes podem auxiliar em outras características de absorção como por exemplo promovendo um meio no qual a droga possa ser mais facilmente absorvida graças a um controle do pH, ou decorrente da presença de substâncias que possam auxiliar ou promover o transporte através de membranas ou células específicas de uma determinada região do organismo. Estas substâncias conhecidas como promotores de absorção podem facilmente ser introduzidas nestes microemulsionados préconcentrados ou nestas soluções, facilitando a absorção da droga pelo organismo e tornando-a mais eficaz.

Especialmente no tratamento de infecções causadas por bactérias ou vírus, um fator agravante é a possibilidade de desenvolvimento de cepas resistentes, ocorrência plausível quando a droga ativa não atinge o tecido alvo infectado numa quantidade mínima adequada à erradicação ou inativação completa do agente infeccioso. A resistência é sem dúvida um dos maiores problemas que podem surgir durante o tratamento de doenças causadas por organismos infecciosos e os esforços para evitá-la são freqüentes.

Há vários requisitos que uma droga deve cumprir de forma a ser considerada adequada ao uso terapêutico. Entre eles, a droga deve possuir eficácia terapêutica e para tal deve apresentar características adequadas de bioabsorção e fator. а droga biodisponibilidade. Além deste administração menos invasiva via de apresentar uma possível, de forma que o paciente não seja submetido a procedimentos dolorosos ou desconfortáveis no momento de sua administração. Outro fator de extrema importância é que ela



deve incentivar ou estimular a aderência ou adesão do paciente ao tratamento.

A aderência ou adesão ao tratamento pode ser definida como o ato, ação ou qualidade de ser consistente com a administração dos medicamentos prescritos. Este fator é tão mais importante quanto maior for o tempo de duração da terapia à qual o paciente deverá ser submetido.

5

15

20

25

30

Oal

do inglês "Acquired (sigla tratamento AIDS da Immunodeficiency Syndrom" - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) atualmente emprega medicamentos que devem ser administrados diariamente, muitos deles em doses elevadas, e cujo tratamento não pode ser interrompido um dia sequer durante o resto da vida dos indivíduos infectados. No caso AIDS, o sucesso da terapia com os anti-retrovirais depende principalmente da aderência do paciente à terapia propriamente dita, terapia esta que consiste na ingestão de quantidades bastante significativas de medicamentos várias vezes ao dia.

Segundo o relatório final nomeado como "Avaliação da Aderência ao Tratamento por Anti-retrovirais em Usuários de Ambulatórios do Sistema Público de Assistência à AIDS no Estado de São Paulo" a não-aderência (ou não-adesão) aos novos medicamentos para a AIDS (anti-retrovirais em geral e inibidores de protease em particular) tem sido considerada como um dos mais ameaçadores riscos para a efetividade do tratamento, em nível individual, e para a disseminação de virus-resistência, em nível coletivo. Isto porque os novos exigir para a AIDS parecem terapêuticos regimes complexa entre conhecimentos, a integração "aderente" habilidade e aceitação, além de outros importantes fatores ligados ao ambiente e ao cuidado em saúde. O relatório discorre também sobre o aspecto da não aderência ser um fenômeno universal em uma certa porcentagem, ocorrendo tanto

10

15

20

25

30

em países ricos como em países pobres, mesmo em casos de doenças que envolvem potenciais riscos de vida.

A aderência aos anti-retrovirais é motivo de grande apreensão dos profissionais de saúde, uma vez que pesquisas efetuadas neste sentido demonstram que a mesma é muito baixa mesmo em países ricos, situando-se percentualmente em torno de 70% dos pacientes tratados (Walsh J., Dalton M., Gill J., Wilkinson D. Burgess A.P., Gazzard B.G. - Adherence to protease inhibitor based highly effective anti-retroviral therapy (HAART) in 12th World Aids Conference, Geneva 1998. Abstracts; Hecht F.M., Colfax G., Swanson M., Chesney M.A. -Adhererence and effectiveness of protease inhibitors in clinical practice in 5th Conf. Retrovir. Oppor. Infect., San Francisco, 1998 Abstracts, e Eldred L. - Adherence in the era of protease inhibitors - John Hopkins AIDS Service). Este percentual é considerado muito baixo para uma doença fatal, especialmente ao se considerar que estes estudos pacientes trataram exclusivamente da aderência dos quantidade de medicamentos recomendada.

Em particular, um dos componentes do coquetel anti-aids corresponde a uma classe especial de medicamentos que atuam retroviral, conhecidos como inibição da protease inibidores da protease. Os inibidores da protease são molecular, peso de elevado substâncias COM lipofílico, pouco solúveis em água que normalmente absorção baixa baixa е apresentam normalmente estas vivo". Devido а biodisponibilidade "in elevadas e frequentes destas características, doses substâncias são necessárias para a manutenção de um nível terapêutico circulante ideal no organismo.

O N-terc-butil-decahidro-2-[2(R) hidroxi-4-fenil-3-(S)-[[N-(2-quinolilcarbonil)-L-asparaginil]amino]butil]-(4aS,8aS) -isoquinolina-3(S)-carboxamida, conhecido pelo



nome genérico de saquinavir, foi originalmente desenvolvido para o tratamento da AIDS numa composição farmacêutica empregando seu sal mesilato. Após alguns anos no mercado observou-se que os pacientes tratados com este medicamento apresentaram o maior índice de desenvolvimento de vírus-resistência quando comparados aos pacientes tratados com outros inibidores da protease. Este fator foi atribuído à pobre e irregular absorção desta droga pelo organismo quando empregada a composição originalmente desenvolvida. Entre os fatores considerados críticos da composição, a presença do saquinavir numa forma sólida foi considerada a causa determinante da baixa eficácia terapêutica apresentada.

5

10

15

20

25

30

A solução encontrada para melhorar a atividade biológica do saquinavir foi o desenvolvimento de uma nova composição onde ele poderia ser administrado numa forma solúvel. Atualmente o saquinavir é encontrado no mercado nesta nova composição conhecida pelo nome de FORTOVASE®.

monografia da Agência Européia de Segundo а sobre o FORTOVASE®, devido Medicamentos (EMEA) excipientes empregados, saquinavir nos solubilidade do existe a necessidade de empregar o saquinavir numa forma amorfa para o preparo desta nova composição. Isto exige o uma técnica de cristalização controlada emprego de princípio ativo saquinavir, de forma a evitar a formação de cristais bem definidos quando de sua obtenção industrial. Além desta importante desvantagem técnica, a qual exige o estabelecimento e controle de parâmetros de cristalização seletiva da forma amorfa do princípio ativo, outro problema muito mais grave é observado sobre o comportamento físico desta composição. A composição, que é comercializada contida em cápsulas de gelatina mole, na maioria das vezes não se conserva em um estado líquido ideal, se transformando em um е ael é aleatória deste espesso. A formação gel



imprevisível, sendo que as cápsulas acometidas por este problema apresentam diferenças significativas de dissolução "in vitro" quando comparadas com as cápsulas normais.

atual de da composição física instabilidade saguinavir interfere na velocidade de disponibilização liberação da droga no organismo, visto que as cápsulas acometidas pelo problema de gelificação se dissolverão velocidades diferentes das que não apresentam este tipo de imprevisíveis de emdiferenças implicando problema, 10 biodisponibilidade do saquinavir no indivíduo em tratamento. Este problema é inaceitável em termos de tratamento de uma infecção viral na qual a supressão errática do vírus pode levar ao desenvolvimento de vírus-resistência.

5

É possível encontrar na literatura diversas referências administração de 15 farmacêuticas para a composições Entre elas existe 0 depósito de protease. inibidores referente à composição FORTOVASE® que se trata do depósito WO 96/39142, o qual descreve a administração de inibidores contendo um protease diversos emuma composição triglicerídeo consistindo de uma mistura de mono e di-20 glicerídeos de ácidos graxos saturados (p.ex. caprílico e cáprico). Os estudos dirigidos para a aplicabilidade desta invenção foram efetuados usando como agente inibidor de protease somente o saquinavir base e sua performance foi avaliada em comparação com a composição de mesilato de 25 saquinavir em cápsulas de gelatina dura. Como resultado as cápsulas de gelatina mole contendo o saquinavir em sua forma básica num concentrado microemulsionado do triglicerídio selecionado, demonstraram uma maior biodisponibilidade em relação à formulação em cápsulas de gelatina dura contendo o 30 sal mesilato de saquinavir, apesar da forma salina ser mais solúvel. A realização comercial desta invenção consiste de cápsulas de gelatina mole contendo cerca de um grama do



em um revestimento envolto concentrado emulsionado, quantidade de solução gelatina mole. Devido a grande necessária à solubilização do saquinavir na dose da cápsula volumosa esta é muito saquinavir base) (200mg de dificultando a sua ingestão pelos pacientes, em especial as se encontram debilitados. criancas e os pacientes que Entretanto, este inconveniente não se compara ao problema de instabilidade física desta composição citado anteriormente, o qual pode levar a padrões inconstantes de absorção e biodisponibilidade do saquinavir contribuindo significativamente no desenvolvimento de vírus-resistência.

5

10

15

20

25

30



Outra referência é o documento US 08/754.390, que trata de composição farmacêutica contendo ritonavir, com solvente orgânico consistindo de um ácido graxo de cadeia longa e um aceitável. Nesta referência há a menção tensoativo composição utilização desta invenção para o preparo de farmacêutica empregando também o saquinavir, porém todo o documento discorre somente sobre o emprego do ritonavir como princípio ativo farmacêutico. Experimentalmente o preparo de concentrados de saquinavir com os ingredientes previstos nesta composição é infactível em concentrações elevadas completa dissolução, impossibilidade de sua à devido considerável degradação de de uma acompanhada constituintes decorrente do fato dela ser submetida a longos períodos de aquecimento intenso.

descreve um processo US 6.299.906 patente manufatura de partículas submicronizadas de alguns compostos biologicamente ativos que normalmente são pouco solúveis, forma a . ampliar de .saquinavir, entre consideravelmente suas solubilidades. O processo consiste na dissolução da substância biologicamente ativa a pressões comprimido, líquido ou fluido elevadas emum gás contendo um modificador de superfície, supercrítico

rapidamente expandir a solução comprimida assim precipitando o composto dissolvido. Este processamento além de exigir a aquisição de equipamentos extremamente dispendiosos, não amplia consideravelmente a solubilidade do saquinavir. Nesta patente também não são citadas as possíveis composições farmacêuticas nas quais o saquinavir submicronizado poderá ser empregado.

5

10

15

20

25

30



O documento WO 98/57648 descreve métodos de ampliar a de polimorfos cristalinos de vários biodisponibilidade compostos, entre eles o saquinavir. A técnica consiste na manufatura de nanopartículas com tamanho médio inferior a 400nm. Os autores proclamam que, devido ao tamanho reduzido das partículas, a manufatura de composições farmacêuticas contendo o agente biológico ativo preferentemente na forma suspensão torna-se mais simples e a composição mais biodisponível. Como no caso da patente anterior, este tipo de processamento exige a inclusão de uma etapa extra na de necessidade além da medicamento do manufatura Não são sugeridos quaisquer equipamentos específicos. excipientes no preparo da composição farmacêutica e também apresentado nenhum resultado que demonstre sua eficácia em ampliar a biodisponibilidade do saquinavir.

Existem ainda inúmeras referências que descrevem o preparo de soluções e pré-concentrados emulsionados adequados a encapsulação em cápsulas de gelatina mole, porém nenhuma destas referências descreve o uso no preparo de composições contendo saquinavir.

Um dos objetivos da presente invenção é uma composição farmacêutica consistindo de um concentrado microemulsionado estável no qual o saquinavir encontra-se solúvel, adequado ao encapsulamento em cápsulas de gelatina mole ou dura para a administração oral no tratamento da AIDS.

É também objetivo da presente invenção demonstrar que a composição farmacêutica da presente invenção apresenta um perfil de biodisponibilidade muito superior à composição farmacêutica atualmente existente no mercado, sendo possível empregar uma dose terapêutica adequada muito menor que a atualmente necessária.

5

10

15

20

30



Outro objetivo da presente invenção é o processo de preparação de uma composição farmacêutica constituída de um concentrado microemulsionado de saquinavir, processo este que permite a obtenção do concentrado microemulsionado com elevada concentração do ingrediente ativo permitindo microcápsulas contendo а cápsulas ou manufatura de quantidade terapêutica adequada do saquinavir.

Atualmente o saquinavir em sua composição farmacêutica comercial na forma de cápsulas de gelatina mole deve ser administrado numa dose diária de até 3.600mg, distribuídas em três administrações diárias de 1.200mg cada. As cápsulas de gelatina mole comercialmente disponíveis apresentam o saquinavir numa quantidade de 200mg/cápsula, sendo que formuladas devido maiores não são concentrações impossibilidade de solubilização ou de formação de uma emulsão estável do mesmo nos ingredientes propostos. terapia consiste portanto na ingestão de seis cápsulas três vezes ao dia, perfazendo um total de dezoito cápsulas 25 ingeridas ao dia. Neste ritmo, o paciente em tratamento deverá ingerir ao final de um mês um total de 540 cápsulas, quantia extremamente elevada, principalmente ao considerar que além deste medicamento outros componentes do coquetel anti-aids deverão ser também administrados.

Além de utilizar o saquinavir obrigatoriamente na forma amorfa, a composição atualmente comercializada apresenta outros excipientes que são necessários não somente à sua estabilização, mas sim para proporcionar a sua solubilização

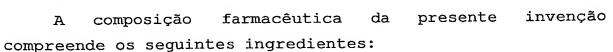
.15

20

25

30

na composição. Devido à pouca solubilidade do saquinavir nos excipientes selecionados, a quantidade necessária destes para a sua solubilização é muito elevada na dose terapêutica adequada. Consequentemente saquinavir cada cápsula de comercialmente disponível contém o concentrado do princípio 1.000mg final de cerca de quantidade ativo numa composição compreendendo a dose de 200mg de saquinavir. Esta cápsulas quantidade da composição é enclausurada em gelatina mole oblonga nº 20, as quais apresentam comprimento por um diâmetro de cerca 9,5mm. cerca de 23,0mm Prontamente podemos observar que estas cápsulas apresentam dimensões muito avolumadas, dificultando sua ingestão pelos pacientes submetidos à terapia, principalmente os pacientes variadas trato diaestivo infecções do acometidos de (normalmente presentes em casos agudos da doença) crianças, devido à impossibilidade de ingestão da cápsula por causa de sua dimensão.



- i) O N-terc-butil-decahidro-2-[2(R) hidróxi-4-fenil-3-(S)-[[N-(2-quinolilcarbonil)-L -asparaginil]amino] butil]-(4aS,8aS)-isoquinolina-3(S)-carboxamida (saquinavir) na forma de base livre, ou seus sais farmacêuticos adequados, como ingrediente ativo;
- ii) Um ácido graxo de cadeia C12-18;
- iii) pelo menos um álcool de cadeia C2-4;
- iv) pelo menos um surfatante não iônico;
- v) pelo menos um antioxidante farmacêutico adequado.

A composição farmacêutica da presente invenção consiste de um concentrado microemulsionado contendo como ingrediente ativo o N-terc-butil-decahidro-2-[2(R) hidróxi-4-fenil-3(S)-



[[N-(2-quinolilcarbonil)-L-asparaginil] amino] butil] - (4aS,8aS) - isoquinolina - 3 (S)-carboxamida, conhecido pelo nome genérico de saquinavir, em sua forma básica ou na forma de um sal farmacêutico adequado. O saquinavir, ou um sal farmacêutico do saquinavir, é empregado preferentemente numa concentração variando de 10% a 80% em peso da composição final. Mais preferentemente ainda ele é empregado numa concentração de 15% a 70% em peso da composição final.

5

10

15

20

25

30

P

composição do cadeia C_{12-18} na de 0 ácido graxo apresenta a propriedade de concentrado microemulsionado, conferir um meio hidrofóbico adequado a evitar uma possível precipitação do ingrediente ativo da composição. O ácido graxo de cadeia c_{12-18} preferentemente empregado é o ácido oléico que poderá ser empregado numa concentração variando composição final, 808 em peso da 20% de preferentemente numa concentração variando de 20% a 70% em peso da composição final.

sais seus e/ou saquinavir do Α solubilidade favorecida COM fortemente adequados é farmacêuticos presença adicional de um álcool de cadeia C_{2-4} , especialmente o etanol e/ou o propilenoglicol. A combinação do ácido graxo com um destes álcoois propicia um meio no qual o ingrediente grande apresenta uma completamente dissolvido ativo estabilidade, especialmente se a composição não apresentar a presença de partículas microcristalinas provenientes de uma pobre solubilização do saquinavir ou de seu sal farmacêutico adequado. A presença de formas microcristalinas nas misturas superconcentradas, como é o caso das composições da presente invenção, desencadeia a cristalização do ingrediente ativo, cristalização esta que diminui consideravelmente a absorção influindo protease organismo, pelo inibidor de terapêutica diretamente na biodisponibilização da dose Na presente tratamento da infecção viral. efetiva no

invenção o álcool, preferentemente o etanol ou o propilenoglicol ou misturas entre eles, deverá ser empregado preferentemente numa concentração variando de 2% a 20% em peso da composição final.

5

15

20

25

30



A composição da presente invenção tem sua fórmula acrescida de um surfatante não iônico líquido selecionado dentre os éteres polioxietilênicos derivados do óleo de rícino, preferentemente o óleo de rícino polietoxilado 35 (Cremophor EL), óleo de rícino polietoxilado 40 hidrogenado (Cremophor RH 40), este último apresentando a vantagem de formulações orais. ser praticamente insípido emsurfatantes adequados ao uso na presente invenção são os derivados polioxietilênicos dos ésteres de ácidos graxos do sorbitol, compostos conhecidos como polissorbatos. Dentre os polissorbatos empregados na presente invenção destacam-se os polissorbatos líquidos como o polissorbato 20, 40, 60 e 80. são empregados Na presente invenção os surfatantes quantidades que variam de 0,1% a 30% em peso da composição final.

De forma a ampliar a estabilidade da composição da presente invenção, substâncias conhecidas como antioxidantes podem ser acrescentadas para evitar a decomposição degradação acelerada da composição. Dentre os antioxidantes adequados ao uso com os ingredientes da presente invenção destacam-se o alfa-tocoferol e o hidroxitolueno butilado (BHT). O emprego do alfa-tocoferol é vantajoso em formulados contendo ácidos graxos nos quais exerce uma antioxidante adequada a evitar a oxidação. Na composição da empregado antioxidante é invenção 0 concentração de 0,001% a 2,0% do peso final da composição.

A composição farmacêutica descrita na presente invenção consiste de um concentrado microemulsionado estável no qual o ingrediente ativo saquinavir se encontra completamente

dissolvido. Este concentrado microemulsionado se apresenta como uma solução límpida, transparente e na forma de um óleo de consistência viscosa.



A principal característica da composição da presente invenção é seu perfil de biodisponibilidade surpreendentemente ampliado quando comparada à composição atualmente existente no mercado.

5

15

20

25

30

Conforme citamos anteriormente, o saquinavir é uma droga cuja atividade "in vivo" é muito baixa devido à baixa farmacêuticas formulações das biodisponibilidade desenvolvidas até o presente momento. Comparativamente aos outros inibidores da protease, o saquinavir é a substância que apresenta o mais baixo perfil de biodisponibilidade, sendo somente uma pequena porção do medicamento absorvida no distribuída pelos gastrintestinal е paciente. Devido este comportamento, para que seja alcançada atualmente é dose terapêutica circulante apropriada, necessária a ingestão de várias cápsulas do medicamento disponível no mercado.

A composição farmacêutica da presente invenção apresenta um perfil de biodisponibilidade muitas vezes superior a todas as composições farmacêuticas até o presente momento desenvolvidas, possibilitando uma redução acentuada no número de cápsulas ingeridas diariamente e/ou uma redução do volume da cápsula para facilitar a sua ingestão.

Considerando o fator adesão ou aderência do paciente à quantidade deste medicamento, a composição farmacêutica da presente invenção apresenta um perfil de biodisponibilidade que contribui positivamente na aceitação da terapia pelo paciente. Como citado anteriormente, os pacientes em tratamento com saquinavir necessitam ingerir diariamente até 18 cápsulas deste medicamento. A composição da presente invenção possibilita a utilização de somente de três a cinco

excessiva de medicamentos a serem ingeridos.

5

10

15

20

25

30

cápsulas diárias para que o medicamento alcance os níveis plasmáticos adequados à terapia, contribuindo de forma incisiva na adesão do paciente à quantidade prescrita desta droga e eliminando o desconforto diante da quantidade



composição, inovadoras desta características Como de perfil dada ao ser especial atenção deve biodisponibilidade do saquinavir, o qual experimentalmente no mínimo cinco vezes superior determinado ser foi composição atual. Outra característica inovadora corresponde a possibilidade da composição ser formulada compreendendo quantidades elevadas do princípio ativo saquinavir, sem que ocorra a precipitação ou cristalização do saquinavir. Neste pode invenção da presente composição aspecto, a formulada empregando saquinavir variando de 10% a 80% faixa de Preferentemente composição final. a concentração da composição da presente invenção será de 15% a 70% em peso da composição final, o que corresponde a uma concentração variando entre 150mg e 700mg de saquinavir por grama da composição final. Isto corresponde a uma dose 350% comercializada, atualmente composição superior à considerando a sua faixa superior de concentração.

Diante destas características, o regime de administração deste medicamento pode ser melhorado e simplificado. A quantidade de cápsulas a ser ingerida pode ser diminuída e/ou as cápsulas podem ser miniaturizadas de forma a apresentarem um tamanho mais adequado à ingestão.

Considerando que os principais fatores da não aderência ou aderência parcial dos pacientes ao tratamento com os inibidores da protease, em especial o saquinavir, são a quantidade de cápsulas a serem ingeridas diariamente e o seu tamanho desconfortável à ingestão, a composição farmacêutica da presente invenção apresenta uma alternativa extremamente

favorável a aderência do paciente ao tratamento. Através do aperfeiçoamento alcançado é possível a administração de quantidades maiores de saquinavir por cápsula, reduzindo consideravelmente o número de cápsulas ingeridas por tomada.

5

10

15

20

25

30



Outra alternativa para ampliar a adesão do paciente ao tratamento é a possibilidade de se promover a manufatura de cápsula com o tamanho consideravelmente reduzido, administração a pacientes que apresentem facilitando a ingerir as cápsulas volumosas atualmente problemas empossibilitando inclusive mercado, disponíveis no tratamento de crianças que atualmente não são assim tratadas pela absoluta impossibilidade de ingestão do medicamento disponível no mercado.

Outro objetivo da presente invenção é o processo de preparação de composições farmacêuticas com biodisponibilidade ampliada, constituídas de um concentrado microemulsionado de saquinavir ou de seus sais farmacêuticos adequados.

Devido à baixa solubilidade do saquinavir e/ou de seus composição adequados, o preparo da farmacêuticos sais farmacêutica da presente invenção não pode ser efetuado empregando uma técnica de solubilização direta, ou seja, não nas esta composição farmacêutica possível · obter através de um procedimento que indicadas concentrações consista basicamente da dissolução do saquinavir ou de seus sais em quaisquer dos ingredientes ou suas combinações indicadas, mesmo quando é empregado o ingrediente ativo micronizado ou este é submetido a elevadas temperaturas durante períodos prolongados de tempo para proporcionar sua solubilização.

O processo de preparação das composições constituídas de um concentrado microemulsionado de N- terc-butil-decahidro- 2-[2(R) hidróxi -4-fenil- 3(S)-[[N-(-2-

quinolilcarbonil) - L-asparaginil] amino] butil] - (4aS,8aS) - isoquinolina - 3 (S)-carboxamida (saquinavir), ou de seus sais farmacêuticos apropriados, consiste das seguintes etapas:



- Dissolução completa do N- terc- butil- decahidro-2a) hidróxi-4-fenil-3(S)-[[N-(2-R) amino] butil] quinolilcarbonil)-L-asparaginil] (4aS,8aS) - isoquinolina - 3 (S)-carboxamida, ou de emquantidade farmacêutico apropriado, sal seu suficiente do álcool de cadeia C_{2-4} sob temperatura controlada;
 - b) Eliminação de partículas por filtração;

5

10

15

25

30

- c) Adição do ácido graxo, do antioxidante e do surfatante na quantidade apropriada empregada na composição;
- d) Evaporação do álcool a uma temperatura máxima de 50°C sob pressão reduzida;
- e) Opcionalmente, adicionar o surfatante da etapa (c) após a evaporação do álcool na etapa (d);
- 20 f) Adição do álcool de cadeia C_{2-4} sob agitação e em quantidade suficiente para completar o peso adequado da composição final.

Inicialmente o saquinavir, ou seu sal farmacêutico adequado, é dissolvido completamente em uma quantidade de solução obtenção de uma а suficiente. para álcool completamente limpida. De forma a evitar qualquer degradação do ingrediente ativo, a dissolução é efetuada numa faixa de temperatura variando de 20°C a 50°C, sob agitação. ausência de partículas sólidas que possam garantir a o processo de precipitação posterior, desencadear solução alcoólica é filtrada através do emprego de técnicas usuais de filtração, e à solução límpida são adicionados o

(33)

ácido graxo e o antioxidante sendo a solução resultante concentrada à pressão reduzida a uma temperatura máxima de aproximadamente 50°C. Ao concentrado resultante é adicionado o surfatante e a mistura é agitada até a obtenção de um óleo límpido. Opcionalmente o surfatante pode ser adicionado juntamente com o ácido graxo e o antioxidante. O acerto do peso final da composição é efetuado através da adição do álcool até se alcançar a concentração em peso desejada do saquinavir ou de seu sal, e a composição é homogeneizada.

5

10

15

20

25

30

O álcool empregado na dissolução inicial do saquinavir é preferencialmente o etanol, visto que sua evaporação pode ser facilmente conduzida a baixa temperatura sob pressão reduzida empregando técnicas industriais usuais. Após ácido graxo, 0 componentes, outros acréscimo dos surfatante, empregado o álcool antioxidante е 0 completar o peso final da composição é preferentemente o etanol, ou o propilenoglicol ou mistura entre eles.

obtida da a solução 0 processo, De acordo COM álcool apresenta uma no dissolução do saquinavir concentração do saquinavir variando de 0,01% a 90% em peso da solução final. O álcool empregado é preferentemente o C_{2-4} podem de cadeia outros álcoois etanol, mas isopropanol, metanol, 0 nomeadamente 0 empregados, propanol e os butanóis. O álcool empregado na obtenção da solução do saquinavir é preferentemente empregado numa concentração variando de 10% a 99,99% em peso da solução dissolução temperatura empregada para a Α saquinavir no álcool se encontra numa faixa entre 20°C e temperaturas brandas o suficiente para degradação do saquinavir. Temperaturas mais elevadas podem cuidado de monitorar empregadas, tomando-se o estabilidade do saquinavir na solução.

Após a dissolução do saquinavir no álcool, a solução é filtrada usando-se técnicas de filtração usuais em processos industriais. A filtração através de membranas microporosas é particularmente interessante, eliminando possíveis micropartículas presentes nesta solução.

5

10

15

20

25

30

Após a filtração são adicionados os excipientes que compõem a composição final, sendo eles o ácido graxo de cadeia C_{12-18} , o antioxidante e o surfatante que opcionalmente pode ser adicionado nesta fase ou após a evaporação do álcool na etapa subsequente.

A eliminação do álcool por evaporação é preferentemente controlando-se pressão reduzida, conduzida à temperatura à qual o meio é submetido evitando a degradação do princípio ativo e/ou dos excipientes acrescentados. A eliminação do álcool é conduzida até a composição final atingir o peso apropriado ou este pode ser removido abaixo do peso ideal para a composição final. Neste caso onde o álcool é reduzido de forma que a composição final apresente da composição desejado, o peso final abaixo do resultante é acertado com a adição de um ou mais álcoois de cadeia C2-4.

O produto resultante do processo de fabricação acima descrito apresenta em sua composição final o saquinavir numa concentração variando de 10% a 80%, preferentemente numa concentração variando de 15% a 75% em peso da composição final. Apresenta também o ácido graxo de cadeia C12-18 numa concentração variando de 20% a 80% em peso da composição final, preferentemente numa concentração variando de 20 a em peso da composição final. Apresenta um ou mais álcoois de cadeia C_{2-4} numa concentração variando de 2,0% a 20% em peso da composição final. Apresenta o surfatante não iônico selecionado dentre os derivados polioxietilênicos do rícino óleo de rícino, preferentemente o óleo de



ou o óleo rícino (Cremophor 35) de 35 polietoxilado polietoxilado 40 hidrogenado (Cremophor RH 40) ou dentre os derivados polioxietilênicos de ácidos graxos do sorbitol (polissorbatos), preferentemente os polissorbatos líquidos à temperatura ambiente como os polissorbatos 20, 40, 60 ou 80 concentração variando de 0,1% a 30% em peso numa composição final. Para finalizar, o produto resultante do como antioxidante o processo descrito apresenta tocoferol ou o hidroxitolueno butilado numa concentração variando de 0,001% a 2,0% em peso da composição final.

5

10

15

20

30

é possível obter deste procedimento Através farmacêutica constituída um concentrado de composição microemulsionado estável de saquinavir, ou de seus sais encontra ingrediente se ativo adequados, onde 0 de formas a presença solúvel, sem completamente microcristalinas do saquinavir, as quais seriam capazes de desencadear a cristalização do ingrediente ativo ao longo do tempo interferindo na absorção e biodisponibilidade do medicamento.

Através deste processo não há a necessidade de emprego do ingrediente ativo saquinavir, ou seu sal, numa forma cristalina especial, como por exemplo sua forma amorfa ou micronizada, para possibilitar a dissolução completa mesmo nos excipientes empregados. Qualquer forma cristalina pode ser empregada sem interferir com a estabilidade frente 25 a cristalização da composição preparada.

Adicionalmente, através deste avanço técnico, torna-se composições concentradas, altamente possível preparar impossíveis de serem obtidas através de procedimentos de solubilização direta nos excipientes empregados.

O concentrado microemulsionado obtido através deste processo apresenta grande estabilidade frente a possíveis precipitações e/ou cristalizações e a alterações de estado



físico. Mesmo quando a composição é submetida, durante períodos prolongados de tempo, a baixas temperaturas (4°C a não ocorre a formação de géis nem de estruturas cristalinas ou microcristalinas, as quais desencadeariam a precipitação ou cristalização do ingrediente ativo, evento que poderia prejudicar a absorção e biodisponibilidade final do inibidor da protease, que não se encontraria solúvel na composição.

5

10

15

30

A estabilidade apresentada pela composição da presente invenção frente à cristalização do saquinavir, garante que o mesmo seja entregue e/ou liberado em seu local de absorção numa forma solúvel, adequada a uma pronta absorção pelo organismo.

composição da estabilidade monitoramento da 0 constituída de um concentrado microemulsionado da presente consistente referente resultado demonstra invenção manutenção do ingrediente ativo num estado solúvel adequado à pronta absorção da droga pelo organismo. Durante os estudos não foi observada a formação ou transformação da 20 composição em um gel, como ocorre nas cápsulas atualmente. demonstrando que a composição disponíveis no mercado, farmacêutica da presente invenção apresenta uma forma física líquida estável e adequada a uma velocidade de liberação e dissolução constante.

constituída · concentrado de um 25 Α composição microemulsionado da presente invenção poderá ser preparada em sua forma farmacêutica final em cápsulas de gelatina mole ou em cápsulas de gelatina dura.

Numa realização preferencial da presente invenção, a concentrado farmacêutica constituída de ıım composição cápsulas microemulsionado descrita é encapsulada em mais apresentam propriedades quais gelatina mole, as trato conteúdo no liberação de de seu uniformes

10

15

20

25

30

gastrintestinal, além de apresentarem melhor receptividade do paciente devido às suas propriedades elásticas proporcionarem uma ingestão mais suave.

A técnica de preparo da cápsula de gelatina mole é bastante conhecida, consistindo basicamente do emprego de proporções água agente plastificante emе gelatina, definidas. Adicionalmente o material da cápsula pode conter aditivos como corantes, pigmentos e aromatizantes entre outros. A manufatura da cápsula de gelatina mole compreende várias técnicas, como por exemplo processo com ou rotatório, com o uso de maquinário específico, costura, entre outros. As cápsulas de gelatina mole empregadas nesta farmacêutica da composição invólucro COMO invenção concentrada consistem de gelatina farmacêutica, glicerol, propilparabeno, dióxido de titânio e água e foram preparadas segundo técnica convencional.

De forma geral a composição da presente invenção poderá ser submetida a qualquer processo atualmente existente de manufatura de cápsulas de gelatina mole desde que este não interfira consideravelmente em sua composição, ou seja, cujo processo de produção não altere significativamente a proporção entre seus ingredientes seja por evaporação devido à ação de calor, processo de secagem ou qualquer outro tipo de processamento.

A seguir são apresentados exemplos ilustrativos, porém não exaustivos da composição da presente invenção e de seu preparo, bem como testes que demonstram sua estabilidade e a manutenção de suas propriedades de um concentrado microemulsionado solúvel do saquinavir ao longo do tempo, e o seu perfil de biodisponibilidade.

Exemplo 1a: Preparo da composição de saquinavir a 20%

5

10

15

25

30

Em um reator de 2 litros adicionar 200g (20,00%) de saquinavir e 1.000mL de etanol absoluto. Manter o sistema sob agitação a uma temperatura de até 50°C até a total dissolução do sólido. Esta solução é filtrada para eliminar partículas presentes e ao filtrado são adicionados o ácido oléico (526,2g - 52,62%) e o tocoferol (7,44g - 0,744%). seguida 5 minutos e emEsta mistura é agitada por concentrada a vácuo a uma temperatura de até 50°C. de óleo concentrado obtido adicionado 0 é polietoxilado 35 (141,8g - 14,18%) e o peso final da solução acertado para 1.000g com etanol absoluto, caso necessário.

Preparada nesta condição a composição final apresenta uma concentração de 200mg de saquinavir para cada 1g da composição. Apresenta-se como um óleo amarelado e límpido. Quando acondicionado em geladeira (4°C a 8°C) durante 120 dias não apresenta presença de cristais ou quaisquer formações sólidas dispersas, conservando seu aspecto límpido.

20 Exemplo 1b: Preparo da composição de saquinavir a 20% com propilenoglicol

Para a obtenção da composição concentrada de saquinavir compreendendo o propilenoglicol como o excipiente alcoólico, é empregado o procedimento descrito no Exemplo 1a, mas substituindo o álcool empregado ao se completar o peso final adequado da composição por propilenoglicol.

Exemplo 2a: Preparo da composição de saquinavir a 40%

Em um reator de 5 litros adicionar 400g (40%) de saquinavir e 2.000mL de etanol absoluto. Manter o sistema sob agitação a uma temperatura de até 50°C até a total dissolução do sólido. Esta solução é filtrada para eliminar partículas presentes e ao filtrado são adicionados o ácido



(29)

oléico (370g - 37%), o tocoferol (7,44g - 0,744%) e o óleo de rícino polietoxilado 35 (100g - 10%). Esta mistura é agitada por 5 minutos e em seguida concentrada a vácuo a uma temperatura de até 50°C. O peso final da solução acertado para 1.000g com etanol absoluto caso necessário.

5

10

25

30

Preparada nesta condição a composição final apresenta uma concentração de 400mg de saquinavir para cada 1g da composição. Apresenta-se como um óleo amarelado e límpido. Quando acondicionado em geladeira (4°C a 8°C) durante 120 dias não apresenta presença de cristais ou quaisquer formações sólidas dispersas, conservando seu aspecto límpido.

Exemplo 2b: Preparo da composição de saquinavir a 40% com propilenoglicol

Para a obtenção da composição concentrada de saquinavir compreendendo o propilenoglicol como o excipiente alcoólico, é empregado o procedimento descrito no Exemplo 2a, mas substituindo o álcool empregado ao se completar o peso final adequado da composição por propilenoglicol.

20 Exemplo 3a: Preparo de uma composição de saquinavir a 60%

Em um reator de 5 litros adicionar 600g (60%) saquinavir base e 3.000mL de etanol absoluto. Manter o sistema sob agitação com aquecimento entre 20°C e 50°C até a total dissolução do sólido. Esta solução é filtrada para eliminar partículas presentes e ao filtrado são adicionados o ácido oléico (200g - 20%) e o tocoferol (7,44g - 0,74%). agitada por 5 minutos e em mistura é a uma temperatura de até 50°C. concentrada a vácuo rícino óleo de 0 concentrado obtido é adicionado polietoxilado 35 (150g - 15%) e o peso final da solução acertado para 1.000g com etanol absoluto, caso necessário.

Preparada nesta condição a composição final apresenta uma concentração de 600mg de saquinavir para cada 1g da composição. Apresenta-se como um óleo amarelado e límpido. Quando acondicionado em temperatura ambiente (20°C a 30°C) durante 120 dias não apresenta presença de cristais ou quaisquer formações sólidas dispersas, conservando seu aspecto límpido.

5

10

15

Exemplo 3b: Preparo da composição de saquinavir a 60% com propilenoglicol

Para a obtenção da composição concentrada de saquinavir compreendendo o propilenoglicol como o excipiente alcoólico, é empregado o procedimento descrito no Exemplo 3a, mas substituindo o álcool empregado ao se completar o peso final adequado da composição por propilenoglicol.

Utilizando o processo descrito nos exemplos anteriores foram preparadas as composições descritas na tabela 1 abaixo.

Tabela 1: Exemplos de composições concentradas de Saquinavir preparadas segundo a presente invenção

	Composição .	Quantidades empregadas
CI	Saguinavir base	200g
	Ácido oléico	526 , 2g
	Tocoferol	7,44g
	Óleo de rícino polietoxilado 35	141,8g
	Etanol absoluto	q.s.p. 1.000g
C2	Saguinavir base	200g
	Ácido oléico	450g
	Tocoferol	. 5,0g
	Óleo de rícino polietoxilado 35	225g
	Etanol absoluto	q.s.p. 1.000g
С3	Mesilato de saguinavir	228,65g
	Ácido oléico	505g
	Tocoferol	7,44g
	Óleo de rícino polietoxilado 35	134g
	Etanol absoluto	q.s.p. 1.000g
C4	Saquinavir base	600g
	Ácido oléico	555g
	Tocoferol	7,44g
	Óleo de rícino polietoxilado 35	150g
	Etanol absoluto	q.s.p.* 1.500g
C5	Saquinavir base	600g
	Ácido oléico	200g
	Tocoferol	7,44g



		1	150g	
	Óleo de rícino polietoxilado 35		q.s.p.* 1.000g	
	Etanol absoluto	 	685,96g	
C6	Mesilato de Saquinavir		500g	1
	Ácido oléico	ł	_	
	Tocoferol		7,44g	1
	Óleo de rícino polietoxilado 35	1	120g	
	Etanol absoluto	<u> </u>	q.s.p. 1.500g	
C7	Saquinavir base		600g	
	Ácido oléico		230g	1
	Tocoferol	1	3,7g	i
	Óleo de rícino polietoxilado 35		125g	1
	Etanol absoluto		q.s.p. 1.000g	
CB	Saquinavir base		600g ·	1
	Ácido oléico		555g	
	Tocoferol	1	7,44g	1
	Óleo de rícino polietoxilado 35		150g	
	Propilenoglicol	-	q.s.p. 1.500g	1
C9	Saquinavir base		600g	
03	Ácido oléico	1	555g	Į.
	Tocoferol	1	7,44g	1
	Óleo de rícino polietoxilado 35	-	200g	i
	Etanol absoluto	1	q.s.p. 1.500g	ļ.
C10			685,96g	
CIU	Mesilato de Saquinavir		430g	-
	Acido oléico		7,44g	ļ
ĺ	Tocoferol		200g	1
}	Óleo de rícino polietoxilado 35	1	q.s.p. 1.500g	
	Etanol absoluto		600g	
C11	Saquinavir base	1	200g	
İ	Acido oléico	1	_	
{	Tocoferol	-	7,44g	
	Óleo de rícino polietoxilado 35	l l	68g	
<u> </u>	Etanol absoluto		q.s.p. 1.000g	
C12	Saquinavir base		600g	
	Ácido oléico	Ì	555g	
l	Tocoferol		7,44g	
·	Óleo de rícino polietoxilado 35		150g	
	Propilenoglicol/etanol (1:1 volume)		q.s.p.* 1.500g	
C13	Saquinavir base	1	600g	
	Ácido oléico		200g	
	Tocoferol	ļ	7,44g	
1	óleo de rícino polietoxilado 35	1	150g	
}	Propilenoglicol/etanol (1:1 volume)		q.s.p.* 1.000g	
C14	Saguinavir base	_ `	600g	
	Ácido oléico		750g	
1	Tocoferol	}	7,44g	
1.	Óleo de rícino polietoxilado 40		20g .	
	Etanol absoluto		q.s.p.* 1.500g	
C15	Saguinavir base		600g	
""	Ácido oléico		. 555g	
1	Tocoferol		7,44g	
1	Polissorbato 40	\ \	150g	
1	Etanol absoluto		q.s.p.* 1.500g	
L	Etanol absoluto	para	completar o	peso

q.s.p. - Quantidade suficiente para completar o peso desejado.

ESTUDO DE BIODISPONIBILIDADE COMPARATIVA:

O perfil de biodisponibilidade da Composição C1 da presente de invenção foi avaliado em voluntários humanos em comparação com a composição do FORTOVASE®.

O estudo consistiu da administração de uma dose única de 200mg de saquinavir da Composição C1 da presente invenção e da composição do FORTOVASE[®]. Os indivíduos foram submetidos a dois períodos de confinamento de 25 horas, com um intervalo de uma semana entre eles, sendo que todos os voluntários receberam as duas composições randomicamente de acordo com o planejamento.

5

10

15

20

25

30

Doze voluntários sadios de ambos os sexos foram usados no estudo, cada um recebendo uma cápsula de 200mg da composição FORTOVASE® ou uma cápsula de 200mg da composição C1. Os voluntários receberam a medicação em jejum seguida de 200mL de água. O jejum foi estabelecido por um período de duas horas após a administração da dose, em seguida sendo administrado um café da manhã padrão isento de xantina. Uma refeição foi oferecida 5 horas após a administração, um lanche após 8 horas, e outra refeição após 11 horas, todas isentas de xantina. Refrescos líquidos foram permitidos a vontade, porém líquidos contendo xantina não foram permitidos.

O uso de álcool foi proibido a partir de 48 horas antes do início do estudo e durante o estudo. O uso de cigarros, charutos e afins não foi permitido durante o estudo.

A concentração de saquinavir no plasma foi determinada por cromatografia líquida de alta pressão acoplada a um espectrômetro de massas (LC-MS-MS). Amostras de sangue para doseamento da droga no plasma foram tomadas antes da dose e a 0,33, 0,67, 1, 1,33, 1,67, 2, 2,33, 2,67, 3, 3,5, 4, 4,5,5,5,5,6,7,8,10, e 12 horas após a administração do medicamento.

A concentração máxima (C_{max}) observada no plasma e o tempo decorrido para se alcançar a concentração máxima (T_{max}) foram determinados para cada composição. As áreas sob a curva de concentração-tempo foram calculadas usando o método da regressão linear log trapezoidal, exceto para o AUC_{0-12h} , onde foi empregado o método trapezoidal.

5

15

A tabela 2 abaixo resume os parâmetros farmacocinéticos da Composição C1 inventiva contra o medicamento de marca $FORTOVASE^{6}$.

10 Tabela 2: Resultado do estudo de biodisponibilidade comparativa.

	FORTOVASE [®]	Formulação inventiva
C _{max}	11,26	64,48
T _{max}	0,67	. 0,67
AUC ₀₋₁₂	13,20	69,58

Os dados da tabela acima revelam que a composição da invenção apresenta um C_{max} quase seis vezes maior e uma AUC_{0-12} cinco vezes maior que os mesmos parâmetros encontrados para a composição de marca (FORTOVASE®). Estes dados são surpreendentes, sendo indicativos de uma biodisponibilidade ampliada em termos comparativos da formulação inventiva e do medicamento de marca.

A figura 1 apresenta o gráfico comparativo da 20 concentração média do saquinavir na Composição C1 da presente invenção e da composição FORTOVASE® ao longo do tempo.



REIVINDICAÇÕES

- 1. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL caracterizada por conter:
 - i) o N- terc- butil- decahidro-2- [2(R)- hidróxi-4-fenil- 3(S)- [[N- (2- quinolilcarbonil)- L- asparaginil]amino]butil]-(4aS,8aS)- isoquinolina-3(S)-carboxamida (saquinavir), ou seus sais farmacêuticos adequados, como ingrediente ativo;
 - ii) um ácido graxo de cadeia C₁₂₋₁₈,
 - iii) pelo menos um álcool de cadeia C2-4;
 - iv) um surfatante não iônico;

5

10

15

- v) um antioxidante farmacêutico adequado.
- farmacêutica de acordo com 2. Composição reivindicação 1, caracterizada por empregar o Nhidróxi-4-fenilterc-butil-decahidro- 2-[2(R) 3(S) - [[N-(2-quinolilcarbonil) -L -asparaginil] butil] - (4aS, 8aS) -isoquinolina-3(S) aminol carboxamida (saquinavir), ou seus sais farmacêuticos adequados, numa concentração variando de 10% a 80% em peso da composição final.
- farmacêutica de acordo COM Composição 3. reivindicação 2, caracterizada por empregar o Nterc-butil-decahidro- 2- [2(R)hidróxi- 4-fenil -L -asparaginil] . 25 3(S) - [[N-(2-quinolilcarbonil) butil]-(4aS,8aS)-isoquinolina-3(S)amino] carboxamida (saquinavir), ou seus sais farmacêuticos concentração variando adequados, numa preferentemente de 15% a 70% em peso da composição 30 final.



- 4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por empregar um ácido graxo de cadeia C_{12-18} , numa concentração variando de 20% a 80% em peso da composição final.
- 5 5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4, caracterizada por empregar um ácido graxo de cadeia C₁₂₋₁₈, sendo este preferentemente o ácido oléico, numa concentração variando de 20% a 70% em peso da composição final.

15

20

25

- 6. Composição farmacêutica de acordo COM caracterizada reivindicação 1, por empregar um álcool de cadeia C2-4, sendo este preferentemente o etanol, ou o propilenoglicol e/ou misturas entre eles, preferentemente numa concentração variando de 2% a 20% em peso da composição final.
- 7. farmacêutica de acordo Composição COM а reivindicação 1, caracterizada por empregar surfatante não iônico selecionado dentre os éteres polioxietilênicos derivados do óleo de rícino e os derivados polioxietilênicos dos ésteres de graxos do sorbitol (polissorbatos), em quantidades variando de 0,1% a 30% em peso da composição final.
- farmacêutica de · acordo 8. Composição reivindicação 7, caracterizada por empregar dentre os éteres polioxietilênicos derivados do óleo de rícino. preferentemente 0 óleo de "rícino 35 (Cremophor EL) e/ou o óleo polietoxilado rícino polietoxilado 40 hidrogenado (Cremophor 40), em quantidades variando de 0,1% a 30% em peso da composição final.
- 9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, caracterizada por empregar dentre

10

15

20 .

25

30

os derivados polioxietilênicos dos ésteres de ácidos graxos do sorbitol, preferentemente os polissorbatos líquidos como o polissorbato 20, 40, 60 e 80, em quantidades variando de 0,1% a 30% em peso da composição final.

- farmacêutica de acordo COM а 10. Composição caracterizada por empregar um reivindicação . 1, antioxidante farmacêutico adequado selecionado entre o alfa-tocoferol e o hidroxitolueno butilado (BHT), em quantidades variando de 0,001% a 2,0% em peso da composição final.
- acordo farmacêutica de COM ลร 11. Composição reivindicações de 1 a 10, caracterizada por concentrado microemulsionado constituída um de estável no qual o ingrediente ativo N-terc-butildecahidro-2 -[2(R) hidróxi- 4-fenil- 3(S)- [[N-(2quinolilcarbonil) - L-asparaginil] aminol (4aS, 8aS) isoquinolina 3 (S)-carboxamida sais farmacêuticos (saquinavir), ou seus apropriados, encontra-se solúvel.
- 12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, caracterizada por ser fracionada em doses unitárias na forma de cápsulas de gelatina mole ou na forma de cápsulas de gelatina dura para a administração oral no tratamento da AIDS.
- com 13. Composição farmacêutica de acordo a por 12 caracterizada ser reivindicação fracionada em doses unitárias preferentemente forma cápsulas de gelatina mole para a administração oral no tratamento da AIDS.
- 14. Composição farmacêutica de acordo com as reivindicações de 1 a 13 em que a biodisponibilidade

do ingrediente ativo, quando medida pelos parâmetros AUC e C_{max} , é pelo menos 5 vezes superior relativa à mesma dose da formulação comercial.

15. PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, que consiste das seguintes etapas:

5

10

15

20

25

- a) Dissolução completa do N-terc-butil-decahidro2-[2(R) hidróxi- 4-fenil- 3(S)- [[N- (2quinolilcarbonil)-L-asparaginil] amino] butil] (4aS,8aS) isoquinolina 3 (S)-carboxamida
 (saquinavir), ou de seus sais farmacêuticos
 apropriados, em quantidade suficiente de um
 álcool de cadeia C₂₋₄ sob temperatura controlada;
- b) Eliminação de partículas por filtração;
- c) Adição de um ácido graxo de cadeia C₁₂₋₁₈, de um antioxidante e de um surfatante não iônico nas quantidades apropriadas pretendidas na composição final;
- d) Evaporação do álcool a uma temperatura máxima de 50°C sob pressão reduzida;
- e) Opcionalmente, adicionar o surfatante não iônico da etapa (c) após a evaporação do álcool na etapa (d);
- f) Adição de um álcool de cadeia C_{2-4} sob agitação e em quantidade suficiente para completar o peso adequado da composição final.
- 15, COM a reivindicação 16. Processo de acordo caracterizado por empregar na etapa (a) o composto N-terc-butil-decahidro -2 -[2(R) hidróxi- 4fenil-3(S)-[[N-(2-quinolilcarbonil)-L-asparaginil] amino] butil] - (4aS,8aS) - isoquinolina - 3 (S)carboxamida (saquinavir), ou seus sais farmacêuticos formas cristalina, amorfa, apropriados, nas

micronizada ou misturas entre estas formas, numa concentração variando de 0,01% a 90% em peso da solução final;

17. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por empregar o álcool de cadeia C₂₋₄ na etapa (a) numa concentração variando de 10% a 99,99% em peso da solução final;

5

10

15

20

25

- 18. Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo álcool de cadeia C_{2-4} empregado ser o etanol;
- 19. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por empregar na etapa (a) temperaturas variando de 20°C a 50°C;
 - 20. **Processo** de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por empregar como ácido graxo de cadeia C₁₂₋₁₈ na etapa (c) o ácido oléico;
 - 21. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por empregar como antioxidante na etapa (c) o tocoferol, ou o hidroxitolueno butilado ou misturas entre eles;
 - reivindicação 15, de acordo com a 22. Processo não empregar como surfatante caracterizado por o óleo de rícino iônico na etapa (c) (e) ou polietoxilado 35 (Cremophor EL) ou o óleo de rícino polietoxilado 40 hidrogenado (Cremophor RH 40);
 - 23. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por empregar na etapa (c) ou (e) os derivados polioxietilênicos dos ésteres de ácidos graxos do sorbitol, preferentemente os polissorbatos líquidos como o polissorbato 20, 40, 60 e 80;
 - 24. **Processo** de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por empregar na etapa (d) uma



temperatura máxima de 50° C para evaporação do álcool de cadeia C_{2-4} ;

25. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por empregar como álcool de cadeia C_{2-4} na etapa (f) o etanol, ou o propilenoglicol, ou mistura entre eles;

5

10

- reivindicação 15, a acordo com Processo de 26. caracterizado pelo produto resultante apresentar o composto N-terc-butil-decahidro - 2 - [2(R) hidróxifenil-3(S)-[[N-(2-quinolilcarbonil)-L-4-(4aS,8aS) butil] asparaginil] amino] isoquinolina - 3 (S)-carboxamida (saquinavir), ou apropriados numa sais farmacêuticos seus concentração variando de 10% a 80% em peso da composição farmacêutica final;
- reivindicação 26, de acordo com а 27. Processo caracterizado pelo produto resultante apresentar o composto N-terc-butil-decahidro - 2 - [2(R) hidróxifenil-3(S)-[[N-(2-quinolilcarbonil)-L-4-(4aS, 8aS) 20 aminol butil] asparaginil] isoquinolina - 3 (S)-carboxamida (saquinavir), ou farmacêuticos apropriados sais seus concentração preferentemente de 15% a 70% em peso da composição farmacêutica final;
- 15, reivindicação a 25 28. Processo de acordo COM caracterizado pelo produto resultante apresentar o cadeia C_{12-18} numa concentração graxo de ácido 20% 808 em peso da composição а variando de farmacêutica final;
- 30 29. **Processo** de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo produto resultante apresentar como ácido graxo de cadeia C₁₂₋₁₈ o ácido oléico numa

10

15

20

25

30

concentração variando preferentemente de 20% a 70% em peso da composição final;

- 15, reivindicação de acordo COM a 30. Processo resultante apresentar produto pelo caracterizado cadeia C2-4 etanol, de álcool numa misturas entre eles propilenoglicol ou concentração variando de 2,0% a 20% em peso composição farmacêutica final;
- 15, reivindicação acordo COM а de Processo 31. resultante apresentar produto caracterizado pelo éteres iônico OS surfatante não como polioxietilênicos derivados de óleo de rícino, ou os derivados polioxietilênicos ácidos graxos de sorbitol (polissorbatos), numa concentração variando de 0,1% a 30% em peso da composição farmacêutica final;
 - reivindicação 31, acordo com a de 32. Processo produto resultante apresentar caracterizado pelo iônico éteres os surfatante não como derivados do óleo de rícino, polioxietilênicos preferentemente o óleo de rícino polietoxilado 35 (Cremophor 35) e/ou o óleo de rícino polietoxilado 40 hidrogenado (Cremophor RH 40), numa concentração em peso da composição variando de 0,1% 308 a farmacêutica final;
- reivindicação de acordo COM a 33. Processo caracterizado pelo produto resultante apresentar derivados iônico os não surfatante como graxos sorbitol do polioxietilênicos de ácidos polissorbatos (polissorbatos), preferentemente os líquidos como os polissorbatos 20, 40, 60 e 80, numa concentração variando de 0,1% a 20% em peso composição farmacêutica final;

10

15

20

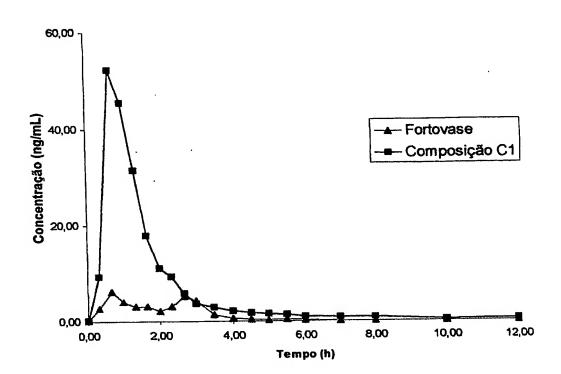
25

reivindicação 15, acordo com a de 34. Processo resultante apresentar caracterizado pelo produto alfa-tocoferol ou antioxidante 0 hidroxitolueno butilado numa concentração variando de 0,001% a 2,0% em peso da composição farmacêutica final;

- reivindicação 15, de acordo com a 35. Processo concentrado caracterizado fornecer um por microemulsionado estável em que o ingrediente ativo solúvel, adequado encontra-se saquinavir encapsulamento em cápsulas de gelatina mole ou dura para a administração oral no tratamento da AIDS.
- 36. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo produto resultante ser fracionado em doses unitárias para a administração terapêutica da composição farmacêutica compreendida em cápsulas de gelatina dura ou cápsulas de gelatina mole.
- Um método para aumentar a biodisponibilidade do N-37. terc-butil-decahidro-2-[2 (R) hidróxi 3(S)-[[N-(2-quinolilcarbonil)-L-asparaginil] amino] (S) -(4aS,8aS) _ isoquinolina butil] sais carboxamida (saguinavir), ou de seus consistindo em apropriados, farmacêuticos durante terapia uma paciente administrar ao composição farmacêutica preparada de acordo com as reivindicações de 15 a 36.



FIGURA 1





RESUMO

BIODISPONIBILIDADE **AMPLIADA** FARMACÊUTICA COM COMPOSIÇÃO DA PROTEASE ADEQUADA A ADMINISTRAÇÃO ORAL DE INIBIDORES COMPOSIÇÃO PREPARAÇÃO DE **PROCESSO** DE RETROVIRAL. INIBIDOR DA PROTEASE CONTENDO FARMACÊUTICA CONCENTRADA RETROVIRAL

5

10

A presente invenção descreve uma composição farmacêutica com biodisponibilidade ampliada, adequada a confecção de microcápsulas para a administração terapêutica de um inibidor de protease. É descrito também um processo de preparação de composição farmacêutica com biodisponibilidade ampliada, adequado ao preparo de composições farmacêuticas concentradas de inibidores da protease retroviral.